

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 10	Nr. 16	28. August 1988
Felodipin (E. Gysling).....		61
Kalziumantagonist – Vaskuläre Selektivität – Antihypertensivum – Vasodilatator – Hypertonie – Nifedipin		
Pseudo-Placebos		63

Synopsis

Felodipin

E. Gysling

Felodipin (Plendil®), ein Kalziumantagonist, wird zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Felodipin ist ein Dihydropyridin; seine chemische Struktur gleicht derjenigen von Nifedipin (Adalat®), dem Prototyp dieser Gruppe, in hohem Masse. Im Vergleich mit Verapamil (Isoptin®) zeichnen sich die Dihydropyridin-Kalziumantagonisten durch eine stärkere periphere Vasodilatation und das fast vollständige Fehlen von Auswirkungen auf die kardiale Elektrophysiologie aus.

Wie Nitrendipin (Baypress®) weist Felodipin eine *vaskuläre Selektivität* auf: Es hat eine sehr stark ausgeprägte Wirkung auf die glatte Muskulatur der Arteriolen, beeinflusst aber in therapeutischen Dosen die Myokard-Kontraktilität nicht negativ. (Nifedipin hat dagegen einen geringen negativ-inotropen Effekt; dieser hat allerdings klinisch kaum ungünstige Folgen.) Bei akuter Verabreichung führt die Gefässerweiterung durch Felodipin zu einer reflektorischen Gegenregulation mit Tachykardie.

Wie andere Dihydropyridin-Kalziumantagonisten führt Felodipin bei akuter Verabreichung zu einer Zunahme des *renalen Blutflusses* und einem natriuretischen und diuretischen Effekt. Die Natriuresis soll auf einer Hemmung der tubulären Rückresorption beruhen.¹ Wird das Medikament längere Zeit eingenommen, so lassen sich nur noch geringe Veränderungen der renalen Hämodynamik und eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium und Urat, jedoch keine Natriuresis oder Diuresis mehr nachweisen.² Felodipin führt zu einem Anstieg der Noradrenalin-Plas-

maspiegel sowie zu einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität.² Blutzuckerwerte und Glukosetoleranz werden von Felodipin nicht beeinflusst.³

Pharmakokinetik

Felodipin wird gastrointestinal praktisch vollständig resorbiert. Infolge eines starken «First-Pass»-Metabolismus werden aber nur rund 15% einer Dosis systemisch verfügbar. Die Einnahme von Felodipin-Retardtabletten ergibt nach 4 bis 5 Stunden maximale Plasmakonzentrationen; 24 Stunden nach der Verabreichung betragen die Plasmaspiegel noch etwa ein Drittel der maximalen Werte.⁴ Die Substanz hat zwar eine lange terminale Halbwertszeit (bei jungen Versuchspersonen um 15 Stunden); da die letzte Ausscheidungsphase aber auf sehr niedrigem Niveau erfolgt, lassen sich mit *einer* täglichen Verabreichung von *gewöhnlichen* Tabletten nicht während eines ganzen Tages therapeutische Spiegel aufrechterhalten.

Die interindividuelle Variabilität der Plasmaspiegel ist beträchtlich; mit derselben Dosis können bei einem Individuum viermal höhere Plasmakonzentrationen als bei einem anderen erreicht werden. So ergaben sich insbesondere bei *älteren* Hypertonikern (im Alter von 67 bis 79 Jahren) viel höhere Plasmaspiegel, aber auch längere Eliminationshalbwertszeiten (im Mittel 28 Stunden) als bei jungen Individuen.⁵

Felodipin wird in der Leber durch mikrosomale Enzyme metabolisiert; die Metaboliten haben keine pharmakologische Aktivität. Die Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden; im Stuhl finden sich nur etwa 10% einer Dosis.⁶

Leberkranke haben wahrscheinlich eine reduzierte Clearance und ein geringeres Verteilungsvolumen.⁷ Jedenfalls weisen Patienten mit Leberzirrhose nach üblichen Dosen höhere Plasmakonzentrationen als Normalpersonen auf. Eine leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz beeinflusst dagegen die Kinetik von Felodipin nicht nennenswert.⁷

Klinische Studien

Über 1200 Hypertoniker haben Felodipin in kontrollierten Studien erhalten; die blutdrucksenkende Wirkung von Felodipin ist somit gut dokumentiert. Die weitaus grösste Zahl der bisher publizierten Arbeiten bezieht sich allerdings auf Studien, die mit *gewöhnlichen* Tabletten durchgeführt wurden. Über Studien, in welchen die in der Schweiz verfügbaren *Retardtabletten* zur Anwendung gelangten, sind bisher fast nur vorläufige Mitteilungen (Kongressberichte) vorhanden.

Nur Studien, in welchen der Blutdruck auch kurz *vor* der Einnahme einer nächsten Dosis gemessen wird, ermöglichen eine Beurteilung der Wirkungsdauer. Die folgenden Beispiele wurden nach diesem Kriterium ausgelesen.

Unter den Doppelblindstudien, in welchen Felodipin als *Monotherapie* im Vergleich mit Placebo geprüft wurde, sind insbesondere drei Arbeiten erwähnenswert:

In einer multizentrischen Studie erhielten 94 Personen mit einer leichten bis mittelschweren Hypertonie (mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 110 mm Hg) während 8 Wochen zweimal täglich 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Felodipin als gewöhnliche Tabletten; Blutdruckwerte, die *zwei* Stunden nach der Einnahme des Medikamentes gemessen wurden, waren signifikant (durchschnittlich um 17/15 mm Hg) niedriger als unter Placebo. Die Herzfrequenz war bei aktiv Behandelten höher, wobei der Unterschied nur z.T. signifikant war. Das Behandlungsziel – ein diastolischer Wert von maximal 90 mm Hg – wurde allerdings *zwölf* Stunden nach Medikamenteneinnahme nicht mehr von vielen Patienten erreicht; lediglich in der Gruppe, die zweimal 10 mg täglich erhielt, waren es mehr als die Hälfte der Behandelten.⁸

Weniger überzeugend waren die Resultate einer kleinen Crossover-Studie, in der 16 Personen (ebenfalls mit einer leichten bis mittelschweren Hypertonie) mit individuell titrierten Dosen zwischen zweimal 2,5 mg und zweimal 20 mg Felodipin täglich (bzw. entsprechenden Placebotabletten) behandelt wurden. Die ambulante Aufzeichnung des Blutdrucks ergab zwar unter Felodipin eine Blutdrucksenkung um durchschnittlich 15/8 mm Hg, was sich aber nicht signifikant von der Blutdrucksenkung unter Placebo unterschied.⁹

Über die Anwendung von Felodipin-Retardtabletten wurde an einem Kongress berichtet: Während Placebo-Tabletten nur zu einer Blutdrucksenkung von 11/7 mm Hg führten, ergab eine Felodipin-Retardtablette zu 10 mg nach zwei Stunden eine signifikant stärkere Senkung (um 17/15 mm Hg), die doppelte Felodipindosis sogar um 23/18 mm Hg. Nach 24 Stunden war der antihypertensive Effekt der 10 mg-Retardtablette aber kaum mehr nachweisbar (Senkung um 10/7 mm Hg; Placebo: 8/4 mm Hg).¹⁰

Als *zweites oder drittes blutdrucksenkendes Medikament* ist Felodipin in zahlreichen Studien nicht nur mit Placebo, sondern mit verschiedenen anderen Antihypertensiva verglichen worden. Meistens wurde das neue Medikament als *Zusatz* zu einer *Betablocker-Behandlung* geprüft. Leider liegt nur eine kleine Vergleichsstudie mit *Nifedipin* (Adalat®), dem Prototyp der Gruppe, vor: 18 Patienten, deren

Blutdruck mit einem Betablocker ungenügend gesenkt werden konnte, erhielten zusätzlich Felodipin (3mal 5 bis 10 mg täglich) oder Nifedipin (3mal 10 bis 20 mg täglich). Blutdruckmessungen 2 Stunden nach Einnahme ergaben ungefähr gleichwertige Resultate, 12 Stunden nach der Einnahme fanden sich unter Felodipin bessere Werte.¹¹

In einer grösseren Studie wurden 76 Patienten, die bereits Metoprolol (Lopresor®) einnahmen, zusätzlich mit Felodipin (2mal 5 mg/Tag) oder *Hydrochlorothiazid* (Esidrex®, 2mal 12,5 mg/Tag) behandelt. Bei ungenügender Blutdrucksenkung wurde nach 4 Wochen die Dosis des Zusatzmedikamentes verdoppelt. Nach 8 Wochen hatten 20 von 36 Patienten mit der Kombination Metoprolol + Felodipin, jedoch nur 15 von 40 Patienten mit Metoprolol + Hydrochlorothiazid einen diastolischen Blutdruck von \leq 90 mm Hg erreicht.¹²

Gemäss einem Kongressbericht sind – in Kombination mit einem Betablocker – auch gewöhnliche und *Retard-Tabletten* von Felodipin miteinander verglichen worden. Nach sechs Wochen Behandlung wurden mit *beiden* galenischen Formen bei rund zwei Dritteln der Patienten befriedigende Blutdruckwerte (gemessen unmittelbar vor der Verabreichung einer nächsten Dosis) gefunden.¹³

Felodipin ist (als zusätzliches Antihypertensivum) auch mit Propranolol (Inderal®), Hydralazin (in der Schweiz als Slow-Apresolin® erhältlich), Prazosin (Minipress®) und Minoxidil (Loniten®) verglichen worden und hat jeweils eine gleichwertige oder bessere Blutdrucksenkung ergeben.

Felodipin ist auch schon in der Behandlung der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit eingesetzt worden; die Erfahrungen in diesen Bereichen sind noch sehr beschränkt.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen von Felodipin sind zum grössten Teil dosisabhängig und haben in mehreren Studien über 50% der Patienten betroffen. Am häufigsten wurden Knöchelödeme, Schwindel, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Herzklopfen beobachtet. Auch über Schwitzen, Magen-Darm-Beschwerden, Dyspnoe, Muskelschmerzen und Schlafstörungen wurde berichtet. Das Knöchelödem scheint nicht auf einer Flüssigkeitsretention, sondern auf der Erweiterung präkapillärer Arteriolen zu beruhen. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist es möglich, dass höhere Felodipin-Dosen Angina-pectoris-Anfälle auslösen.¹⁴ In kontrollierten Studien, bei welchen Felodipin als einziges Medikament verwendet wurde, musste es bei 10 bis 30% der aktiv Behandelten wegen unerwünschten Wirkungen abgesetzt werden.

In Kombination mit einem Betablocker scheint Felodipin nach den bisherigen Studien weniger unerwünschte Wirkungen zu verursachen. Allerdings hatte das neue Medikament als Zusatz zu Atenolol (Tenormin®) in einem (offenen) Langzeit-Vergleich signifikant mehr Nebenwir-

kungen als Nifedipin (beide Medikamente während je einem Jahr verabreicht).¹⁵

Interaktionen

Da Felodipin vom Cytochrom-P-450-System metabolisiert wird, ist mit Interaktionen zu rechnen, an denen Enzyminduktoren oder -hemmer beteiligt sind. So hemmt *Cimetidin* (Tagamet®) die Felodipin-Elimination und führt zu höheren Plasmaspiegeln. Die enzyminduzierenden *Antiepileptika* wie Carbamazepin (z.B. Tegretol®) und Phenytoin (z.B. Antisacer®) verursachen dagegen eine ausgeprägte Abnahme der Felodipin-Plasmakonzentrationen.¹⁶

Nach den bisher vorliegenden Daten führt Felodipin nur initial vorübergehend zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von gleichzeitig verabreichtem *Digoxin*. In einem Kongressbericht wird eine signifikante Verstärkung der hämodynamischen Felodipin-Wirkungen durch *Alkohol* rapportiert.¹⁷

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Felodipin (Plendil®) ist als Retardtabletten zu 5 mg und zu 10 mg erhältlich; das Medikament ist zur Zeit nicht kassenzulässig. In der Behandlung einer arteriellen Hypertonie soll die Tagesdosis üblicherweise 10 mg (als Einzeldosis am Morgen verabreicht) betragen. Es wird empfohlen, die Dosis individuell anzupassen (im Bereich von 5 bis 20 mg/Tag). Initial ist namentlich bei älteren Individuen und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Reduktion der Dosis angezeigt. Schwangere und stillende Frauen sollten kein Felodipin erhalten. Die monatlichen Behandlungskosten sind mit Fr. 53.40 (1 Tablette zu 10 mg/Tag) ungefähr gleich wie mit Adalat®, welches monatlich Fr. 55.90 kostet, wenn zwei 20 mg-Tabletten täglich verabreicht werden. Nifedipin ist auch in billigeren Varianten erhältlich (z.B. Ecodipine®, welches für die gleiche Dosis Monatskosten von nur Fr. 37.50 verursacht).

Kommentar

Kalziumantagonisten haben in den letzten Jahren mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Es ist deshalb verständlich, dass sich die Industrie bemüht, einen noch «besseren» Kalziumantagonisten zu finden. Es scheint mir aber, die Stufe zu einer Substanz, die Nifedipin wirklich überlegen wäre, sei noch nicht erklommen. Dies gilt auch für Felodipin, welches zwar «selektiver» und länger anhaltend auf die peripheren Arteriolen wirkt, aber möglicherweise auch mehr unerwünschte Wirkungen als Nifedipin hervorruft. Es ist schade, dass das neue Medikament bisher erst in so geringem Masse klinisch mit Nifedipin verglichen worden ist.

Literatur

- 1 G. Leonetti et al.: *Drugs*34: Suppl. 3, 59, 1987
- 2 U.L. Hulthén und P.L. Katzman: *J. Hypertension*6: 231, 1988
- 3 P.L. Katzman et al.: *Drugs*34: Suppl. 3, 93, 1987
- 4 T. Hedner et al.: *Drugs*34: Suppl. 3, 125, 1987
- 5 S. Landahl et al.: *Clin. Pharmacokin.*14: 374, 1988
- 6 B. Edgar et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*38: 205, 1985

- 7 B. Edgar: *Clinical pharmacokinetics of felodipine*. Dissertation Universität Göteborg, 1988
- 8 Cooperative Study Group: *Drugs*34: Suppl. 3, 139, 1987
- 9 K. Harrington et al.: *Drugs*34: Suppl. 3, 178, 1987
- 10 H. Liedholm: Abstract Nr. 314, 25th Anniversary Symposium on Calcium Antagonists in Hypertension, Basel, 11./12. Februar 1988
- 11 H. Åberg et al.: *Drugs*29: Suppl. 2, 117, 1985
- 12 P. Groom et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.*34: 21, 1988
- 13 W. Hart und B. Westberg: Abstract Nr. 236, 25th Anniversary Symposium on Calcium Antagonists in Hypertension, Basel, 11./12. Februar 1988
- 14 D. Spence: *Drugs*34: Suppl. 3, 77, 1987
- 15 D. Maclean et al.: *Angiology*37: 840, 1986
- 16 S. Capewell et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*24: 243P, 1987
- 17 D.G. Bailey et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*43: 182, 1988

ceterum censeo

Pseudo-Placebos

Ein Patient, der sich seit ein paar Wochen oft müde fühlt, fragt mich, ob ich ihm nichts gegen die Müdigkeit verschreiben könnte. Da ich auf Grund meiner Untersuchung zur Überzeugung gelangt bin, der Patient sei nicht krank, müsste ich ihm eigentlich sagen: «Müde sind alle Leute gelegentlich, auch ohne Krankheit. Medikamente bringen da nicht viel, und ich möchte Ihnen lieber nichts verschreiben. In einigen Wochen geht es Ihnen auch so sicher wieder besser.» Ist dies die einzige Antwort, die sich mit meinem ärztlichen Ethos vereinbaren lässt?

Meine Antwort lautet in den meisten Fällen weit weniger kategorisch. Natürlich ist es von Bedeutung, dass der Patient alles meidet, was zur übermässigen Ermüdung beitragen würde (Schlafmangel, Missbrauch sedierender Substanzen usw.). Ist aber in dieser Hinsicht nichts zu verbessern, so bin ich auch einmal bereit, dem Patienten eines der moderneren «Roborantien» (B-OM® forte, Biologos®, Dynamisan® und wie sie alle heissen) zu verschreiben. Es graut mir zwar, wenn ich an den Text im Arzneimittelkompendium denke (Zitat aus dem Abschnitt «Dynamisan®»: ... Der Lebensrhythmus in der heutigen Leistungsgesellschaft führt dazu, dass wir bereits oft nach geringfügigen körperlichen und geistigen Anstrengungen Mühe bekunden, die verschleuderten Energiereserven wieder aufzufrischen ...). Ich weiss auch, dass für *kein einziges* dieser Mittel ein Wirkungsnachweis im klinisch-pharmakologischen Sinne vorliegt. Die günstigen Wirkungen dieser Präparate, von denen mir meine Patienten berichten, gehören zu den *Placebo-Wirkungen*.

In der Diskussion über Placebo-Wirkungen sind meines Erachtens die folgenden zwei Punkte besonderer Beachtung wert:

Placebo-Wirkungen sind nicht auf pharmakologisch inaktive Substanzen beschränkt, sondern stellen eine normale Konsequenz therapeutischer Handlungen dar. So lässt sich nachweisen, dass Placebo-Wirkungen auch in der Behand-

lung ausgesprochen «somatischer» Probleme – z.B. der Herzinsuffizienz – auftreten. Viele Faktoren tragen dazu bei, dass Placebo-Wirkungen zustandekommen. Am wichtigsten ist vielleicht die mehr oder weniger bewusste Annahme der behandelten Person, die Therapie (eine bestimmte Tablette, eine Injektionsserie usw.) besitze die erwünschte Wirkung.

Personen, die Placebo-Wirkungen zeigen, sind normale Menschen, nicht Hypochonder oder Psychopathen. Es besteht zwar in dieser Hinsicht eine beträchtliche interindividuelle Variabilität; je nach den Umständen können wir aber alle «Placebo-Responder» sein. Eine kürzlich veröffentlichte französische Studie veranschaulicht dies sehr schön: Von 38 Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen, die im Rahmen einer Doppelblindstudie pharmakologisch inaktive Injektionen erhielten, verspürte mehr als die Hälfte eine tagelang anhaltende schmerzlindernde Wirkung.¹

Wenn also Personen, die mit *aktiven* Pharmaka behandelt werden, in den Genuss der «Placebo-Nebenwirkung» kommen, andererseits viele auch von *inaktiven* Substanzen profitieren, warum sollte ich meinem «müden» Patienten die Chance einer Wirkung vorenthalten? Er erhält also möglicherweise das gewünschte Roborans. (Vielleicht muss ich noch einmal unterstreichen, dass ich häufiger genötigt bin, einem Patienten das Weglassen von Medikamenten oder Alkohol zu raten.)

Roborantien sind *unechte* oder *Pseudo-Placebos*: sie enthalten möglicherweise aktive Substanzen, unterscheiden sich in ihrer klinischen Wirkung aber nicht eindeutig von echten Placebos. Pseudo-Placebos gibt es in grosser Zahl und in vielen Varianten. Auch heute noch können wir viele Gesundheitsprobleme nur ungenügend oder dann nicht ohne Risiken behandeln. So ziehe ich es oft vor, einer Patientin oder einem Patienten eine Rheumasalbe – mit grosser Wahrscheinlichkeit ein Pseudo-Placebo – zu empfehlen, als sogleich ein orales Antirheumatikum zu verschreiben. Ich halte es auch nicht für völlig verwerflich, in einzelnen Fällen ein Chondroprotektivum, ein orales Venenpharmakon, ein Prostatatherapeutikum oder ein Mukolytikum zu verordnen. Pseudo-Placebos sind insbesondere dann wichtig, wenn uns die Medizin und echte Medikamente nicht weiterhelfen. Die meisten «Kräuterheilmittel» gehören zu den Pseudo-Placebos – auch die Valverde®-Präparate der Ciba-Geigy – und selbstverständlich die zahllosen paramedizinischen Therapeutika, deren Bedeutung im alltäglichen Leben wohl grösser ist, als wir es vermuten.

Ich glaube nicht, dass wir Pseudo-Placebos grundsätzlich von der ärztlichen Praxis fernhalten müssen. Wichtig ist aber, dass wir uns selbst und unseren Patientinnen und Patienten nichts vormachen. Ich bin fest davon überzeugt, dass die Person, die sich meiner ärztlichen Behandlung anvertraut, Anrecht auf eine genaue Information über die angewandte Behandlung hat. Wenn ich also ein Pseudo-Placebo verschreibe, so erläutere ich dies recht ausführlich. Mein «müder» Patient wird zu hören bekommen, dass für das verschriebene Roborans ein strenger Wirkungsnachweis fehlt und dass er möglicherweise zu den Men-

schen gehöre, denen das Mittel gar nichts nützt. Ich bin immer wieder erstaunt darüber, wie sehr diese offene Art der Information geschätzt wird und wie wenig sie einen möglichen Placebo-Effekt beeinträchtigt.

Welche *Anforderungen* sollten wir an Pseudo-Placebos stellen? Am wichtigsten ist wohl, dass ein Pseudo-Placebo *nicht mehr unerwünschte Wirkungen als ein echtes Placebo* verursachen sollte. Diese Regel wird nur allzu oft missachtet. Ob strychninhaltige Tonika wirklich harmlos sind? Auch die Möglichkeit von seltenen, aber gefährlichen Allergien muss bedacht werden, besonders bei injizierten Mitteln. Je weniger eindeutig der Nutzen eines Mittels nachgewiesen ist, desto strenger sollten wir nach unerwünschten Wirkungen fahnden.

Was sollen Pseudo-Placebos *kosten* und wer soll sie bezahlen? Jede Antwort auf diese Frage führt zu neuen, unangenehmen Fragen. Zweifellos darf vermutet werden, dass ein billiges Mittel durchschnittlich weniger Placebo-Wirkungen auslöst als ein teures. In der Schweiz sind viele Substanzen, deren klinische Wirkung einer Placebowirkung nicht eindeutig überlegen ist, verhältnismässig teuer, aber kassenzulässig. So entsteht eine Situation, in der Hersteller und verkaufende Medizinalpersonen aus dem Placebo-Effekt einen finanziellen Profit schlagen. (Auf die *nicht* von Apothekern oder Ärzten verkauften Pseudo-Placebos kann ich hier nicht näher eingehen; es ist offensichtlich, dass sich viele Leute an Pseudo-Placebos bereichern.) Das Unterfangen, die Liste der kassenzulässigen Präparate («Spezialitäten-Liste») von Pseudo-Placebos zu «säubern», ist aber als hoffnungslos zu bezeichnen, da mit ganz erbittertem Widerstand der Industrie zu rechnen ist. Ich erinnere nur daran, wie lange es gebraucht hat, bis endlich Cianidanol (Catergen®) verschwunden ist. Dennoch: die heutige Sachlage ist unbefriedigend; neue, weniger auf den Profit ausgerichtete Lösungen sollten gesucht werden. Wie wäre es, wenn ein Teil der Einnahmen aus Pseudo-Placebos in einen neutral verwalteten Forschungs-Fonds fliessen müsste?

Etzel Gysling

1 F. Boureau et al.: Presse Méd. 17: 1063, 1988

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Urspeter Masche (Wil)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.